

42. Das unterschiedliche massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten von Lysinmethylester und dessen N,N' -Diacetylderivat¹⁾

27. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen²⁾

von Felix Roessler und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

Zum ehrenden Andenken an Herrn Professor Dr. Dr. h.c. *Hans Schmid*,
der am 24. März 1977 seinen 60. Geburtstag gefeiert hätte

(8. XI. 76)

The Different Behaviour of Lysine Methyl Ester and its N,N' -Diacetyl Derivative under Electron Impact

Summary

The base peak in the spectrum of lysine methyl ester is due to the fragment ion $C_5H_{10}N$ (m/e 84), for which the cyclic structure **g** (*Scheme 1*) is deduced. During its formation from the $[M-COOCH_3]$ -ion an equilibration of both nitrogen atoms takes place (ion **c**, *Scheme 1*). The cyclic nature of ion m/e 84 is in agreement with the intensity of the corresponding ions in the spectra of homologues of lysine methyl ester (Fig. 1). Although in comparison with lysine methyl ester (**1**) N,N' -diacetyllysine methyl ester (**7**) shows the same general fragmentation pathway with formation of the ions $[M-COOCH_3]$ and $[M-COOCH_3-H_2NCOCH_3]$ (m/e 126), the exact fragmentation mechanism proves to be different. Two mechanisms are discussed for the formation of the ion m/e 126 from **7** (*Schemes 2 and 3*). The results are based on the spectra of labelled derivatives.

In einer vorhergehenden Mitteilung wurde dem häufigsten Ion m/e 84 im Massenspektrum von Lysinmethylester (**1**) [2], aufgrund von Stabilitätsüberlegungen, die cyclische Struktur **g** zugeschrieben und für seine Entstehung die im *Schema 1* angegebene Fragmentierungsreaktion vorgeschlagen.

Die Alternative zur Struktur **g** wäre eine offenkettige Struktur mit zwei Doppelbindungen. Ein Entscheid zugunsten der cyclischen oder der offenkettigen Struktur wurde in vergleichbaren Fällen durch die Analyse der Massenspektren homologer Verbindungen getroffen. Es hat sich gezeigt [3–5], dass 5-, 6- und 7-gliedrige cyclische Ionen im allgemeinen zu intensiveren Signalen Anlass geben als kleiner- und grösser-

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von *F. Roessler*, Universität Zürich.

²⁾ 26. Mitt. s. [1].

gliedrige cyclische Ionen. Im vorliegenden Fall wurden Homologe des Lysinmethylesters synthetisiert und massenspektrometrisch untersucht. Die Intensität der dem Ion m/e 84 im Spektrum von **1** entsprechenden Ionen der Homologen sind in Fig. 1

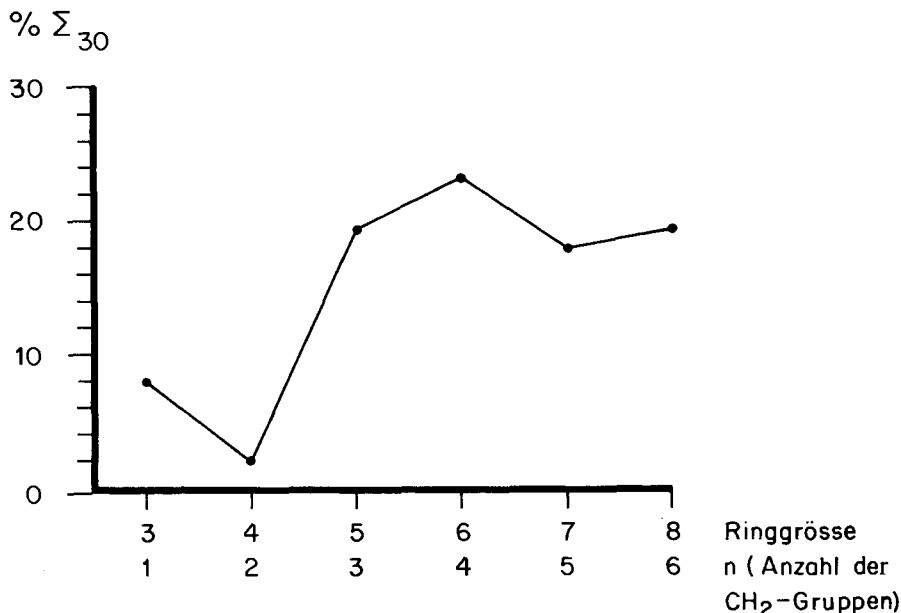
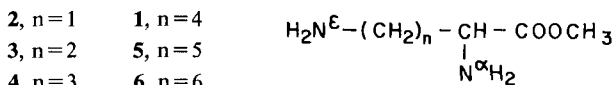


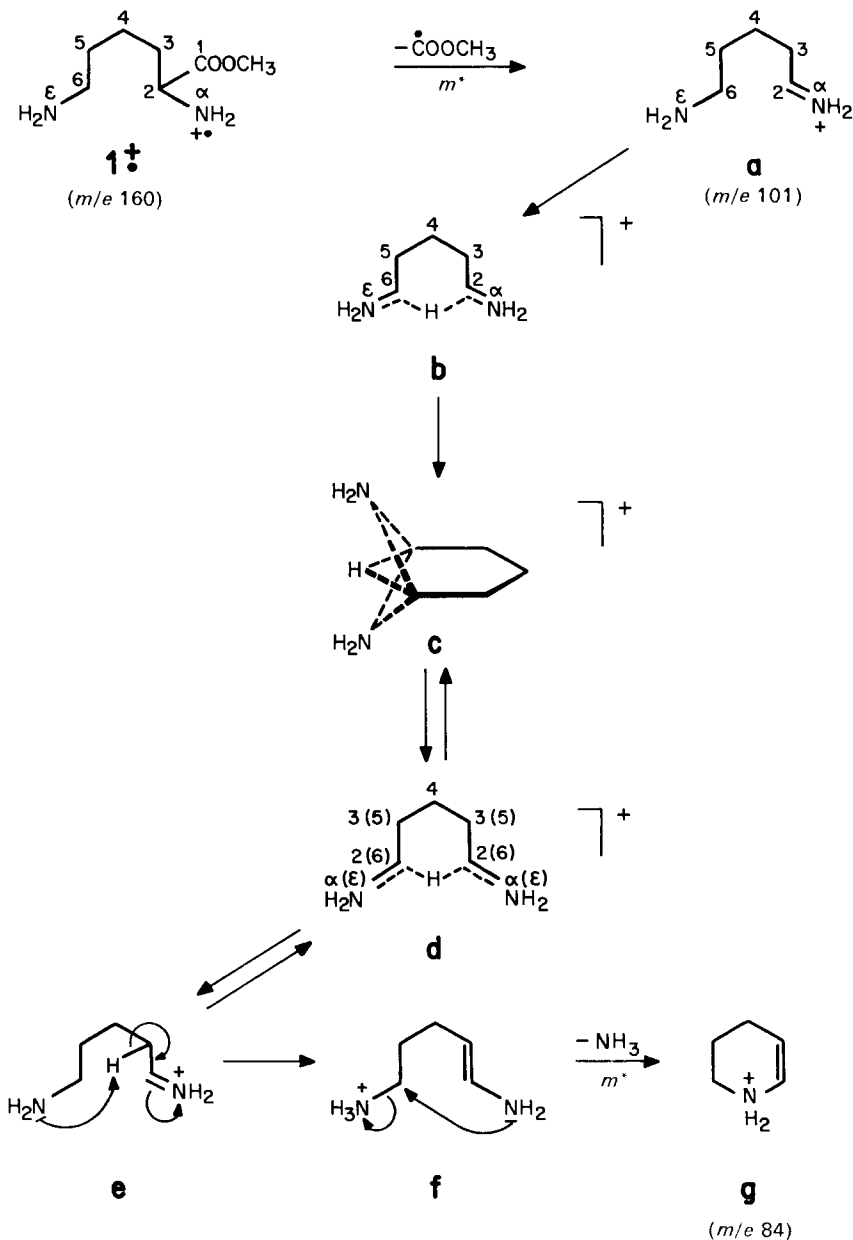
Fig. 1. Abhängigkeit der Intensität des $[\text{M}-\text{COOCH}_3-\text{NH}_3]^+$ -Ions von der Anzahl der Methylengruppen in den Spektren von α, ω -Diamino-alkylcarbonsäuremethylestern

graphisch dargestellt. Wie erwartet liegt das Intensitätsmaximum bei 6-gliedrigen Ionen. Die relativ grosse Intensität von m/e 42 im Spektrum von **2** (2,3-Diaminopropionsäuremethylester, $n=1$) ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Fragmente anderer Genese und anderer Struktur bei gleicher Massenzahl registriert werden.

Im *Schema 1* wird für das zu **g** (m/e 84) führende Ion $[\text{M}-\text{COOCH}_3]$ die Struktur **c** angegeben. Mit dieser Formulierung des Ions m/e 101 – beide Stickstoffatome α und ϵ sind völlig gleichwertig und bezüglich ihrer Bindung an die C-Atome 2 und 6 nicht unterscheidbar – im Einklang stehen die Befunde aus den Spektren markierter Verbindungen [2]. Auch Ornithinmethylester (**4**) zeigt das gleiche Phänomen der Äquivalenz der N-Atome im $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$ -Ion (vgl. exper. Teil), wie aus der Analyse des Massenspektrums von 2- ^{15}N -Ornithinmethylester-dihydrochlorid (**4a** · 2HCl) hervorgeht.

Die Ursache für die rasche Äquilibrierung der beiden N-Atome – ausgedrückt durch Ion **c** – liegt vermutlich in der starken Nukleophilie der beiden primären Aminogruppen. Wird die Nukleophilie herabgesetzt, z. B. durch Diacetylierung, so

Schema 1



dürfte sich die Äquilibrierung gegenüber der Weiterfragmentierung so stark verlangsamen, dass sie nicht mehr nachweisbar ist. In der Tat zeigen *N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (7, Fig. 2) und dessen markierte Derivate 7a–g ein von Lysinmethylester (1) verschiedenes Verhalten.

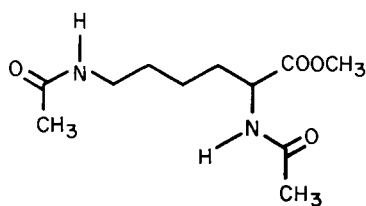
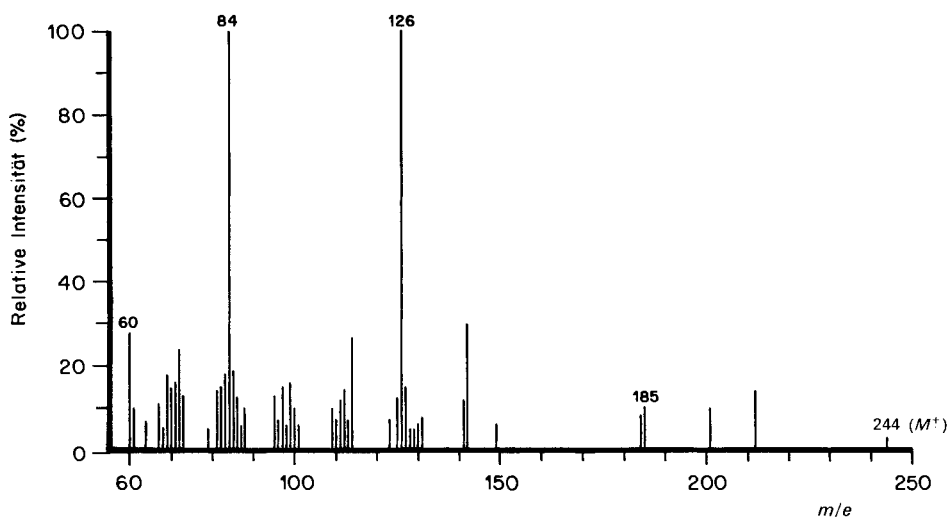
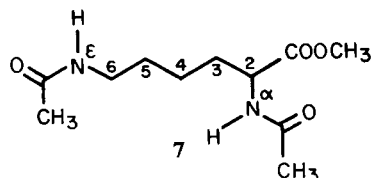

 $M = 244$


Fig. 2. Massenspektrum (70 eV) von *N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (7)

N,N'-Diacetyl-lysinmethylester (7) spaltet zunächst die Estergruppe ab, was zu m/e 185 (**h**; vgl. *Schema 2*) führt. Das Ion m/e 185 verliert anstelle von NH_3 (bei **1**) Acetamid, wodurch das häufige Ion m/e 126 gebildet wird. Letzteres geht unter

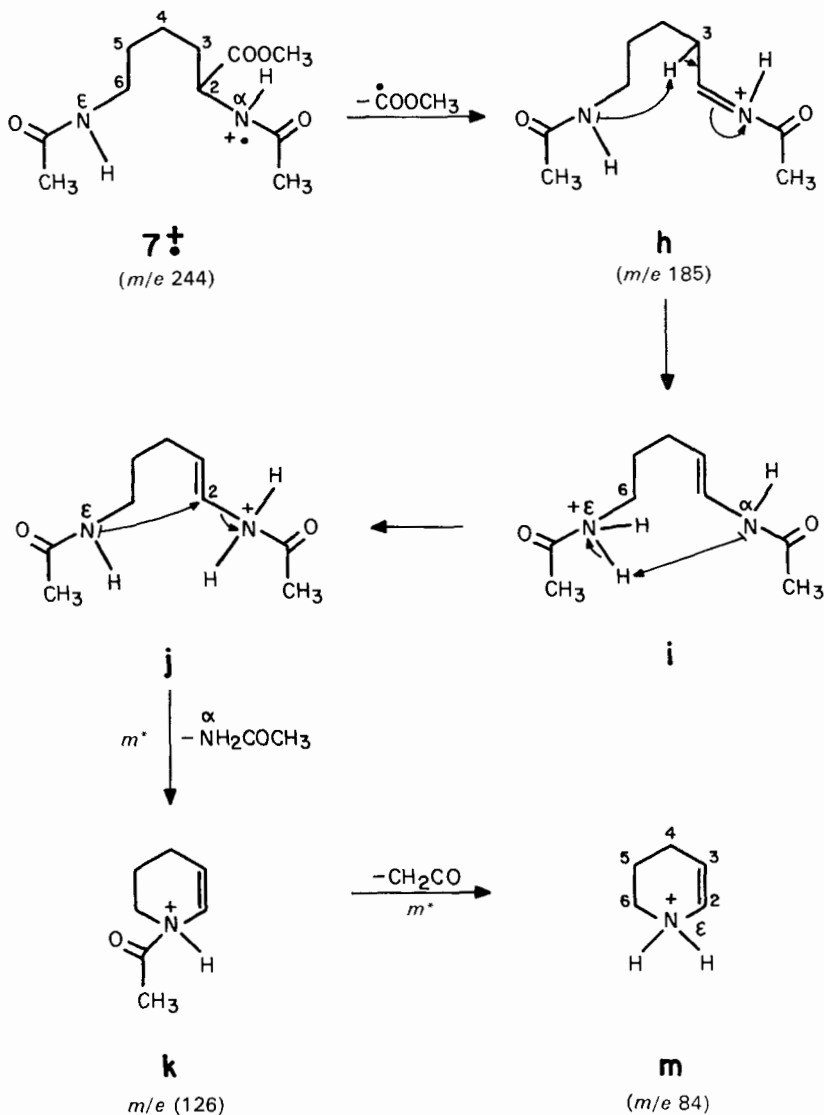


7a, [$2\text{-}^{15}\text{N}$]; **b**, [$2\text{-}^2\text{H}$]; **c**, [$3,3\text{-}^2\text{H}_2$]; **d**, [$4,4\text{-}^2\text{H}_2$]; **e**, [$5,5\text{-}^2\text{H}_2$]; **f**, [$6,6\text{-}^2\text{H}_2$]; **g**, [$\text{N}(\alpha)\text{-}^2\text{H}$], [$\text{N}(\epsilon)\text{-}^2\text{H}$]

Ketenverlust in m/e 84 über. Das abgespaltene Acetamid enthält ausschliesslich das $\text{N}(\alpha)$ - und nicht das $\text{N}(\epsilon)$ -Atom, wie aus dem Spektrum von **7a** hervorgeht. Beim einen der beiden an N gebundenen H-Atome des Acetamids handelt es sich um das H-Atom von $\text{N}(\alpha)$, das zweite H-Atom wird zu etwa gleichen Teilen aus den Stellungen C(3) und $\text{N}(\epsilon)$ geliefert (als Beweise gelten die Spektren von **7c** und **7g**). Wie aus den Spektren der markierten Verbindungen **7b** und **7d-f** hervorgeht, sind die H-Atome an C(2), C(4), C(5) und C(6) bei dieser Reaktion nicht beteiligt.

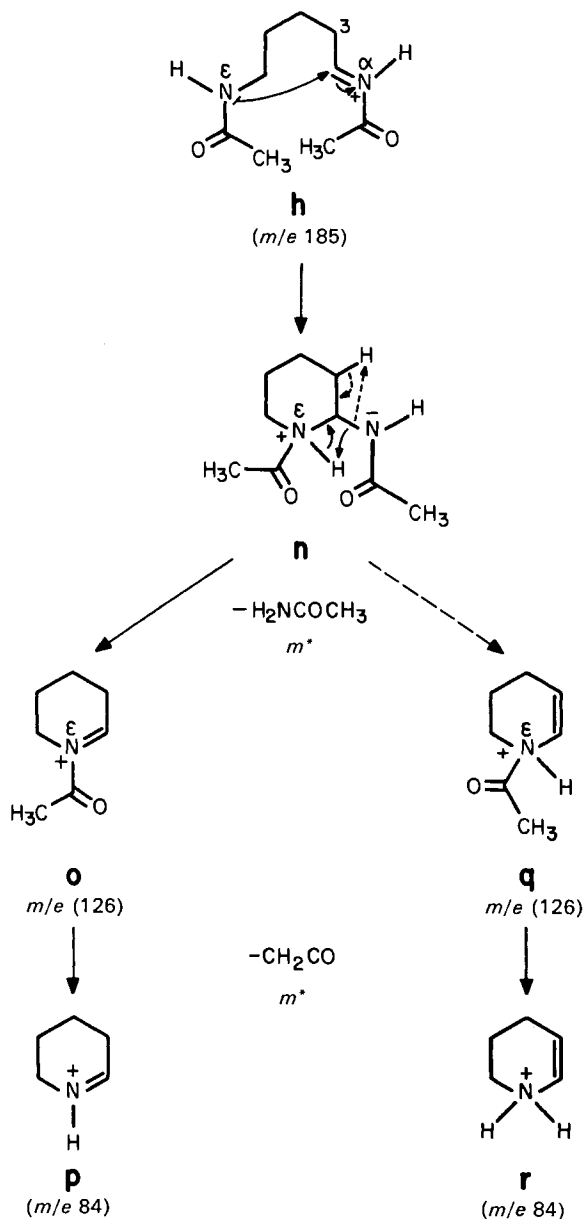
In den *Schemata 2* und *3* sind verschiedene Mechanismen zur Erklärung der zuvor erwähnten Reaktionen dargestellt. Beide Mechanismen stehen mit den experimentellen Ergebnissen im Einklang.

Schema 2. *Mechanismus 1*



Mechanismus 1 (Schema 2). Wie erwähnt wurde bei der Acetamid-Abspaltung (m/e 185 \rightarrow 126) in gleichem Ausmass ein H-Atom von C(3) wie von N(ϵ) entfernt. Diese beiden H-Atome sind jedoch in h nicht gleichwertig. Es ist deshalb in Analogie zur Fragmentierung von Lysinmethylester (1) anzunehmen, dass eines der beiden

Schema 3. Mechanismus 2



«allylständigen» H-C(3) zunächst auf N(ε) übertragen wird, wodurch die beiden betrachteten H-Atome gleichwertig werden. In der sich nun anschliessenden erneuten H-Übertragungsreaktion auf N(α) kann dieses entweder das ursprüngliche H-N(ε) oder das ehemalige H-C(3) nehmen, vgl. **i** → **j** (Schema 2).

Der Angriff von $N(\epsilon)$ auf das «vinylische» $C(2)$ in **j** führt zur Eliminierung von $H_2N(\alpha)COCH_3$ unter Bildung von **k** (*m/e* 126), und der nachfolgende Kettenverlust liefert schliesslich **m** (*m/e* 84).

Während die Gleichwertigkeit eines $H-C(3)$ und des $H-N(\epsilon)$ durch **i** befriedigend erklärt wird, müssen bei dieser Formulierung gewisse Unzulänglichkeiten in Kauf genommen werden: Im Ion **i** wäre ein Angriff von $N(\alpha)$ auf $C(6)$ unter Eliminierung von $H_2N(\epsilon)COCH_3$ denkbar, welcher jedoch aufgrund der experimentellen Befunde auszuschliessen ist. Anstelle dessen muss nochmals eine Wasserstoffatomübertragungsreaktion stattfinden. Ferner ist die Ringschlussreaktion $j \rightarrow k$ eher ungewöhnlich.

Mechanismus 2 (Schema 3). Im Gegensatz zu Mechanismus 1 wird hier der Ringschluss im Ion **h** (*m/e* 185) formuliert. Im cyclischen Ion **n** müssten dann ein $H-C(3)$ und das $H-N(\epsilon)$ gleichwertig sein, d. h. es müssten zwei gleichberechtigte 1,2-Eliminierungen eintreten können, wobei unter Verlust von Acetamid sowohl $H-N(\epsilon)$ (Bildung von **o**) wie ein $H-C(3)$ (Bildung von **q**) abgespalten wird. Die Ionen **o** und **q** sind isomer; aus beiden wird dann unter Bildung von **p** bzw. **r** Ketten abgespalten.

Unbefriedigend an diesem Mechanismus ist, dass die beiden 1,2-Eliminierungen trotz der verschiedenen Natur der beteiligten H-Atome in etwa gleichem Ausmass ablaufen müssten, um die experimentellen Befunde erklären zu können.

Bei scheinbar gleichen Fragmentierungen ($M^+ \rightarrow [M-COOCH_3]^+ \rightarrow m/e$ 84 bei Lysinmethylester bzw. $M^+ \rightarrow [M-COOCH_3]^+ \rightarrow m/e$ 126 $\rightarrow m/e$ 84 bei *N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester) sind offenbar Reaktivität, Energieverteilung und Isomerisierungs-Energieschwellen des $[M-COOCH_3]^+$ -Ions stark verschieden. Das unterschiedliche Verhalten ist vermutlich zu einem grossen Teil auf die Differenzen in der Nukleophilie der beteiligten N-Atome zurückzuführen.

Es wurde versucht, eine mit den experimentellen Befunden im Einklang stehende Erklärung für die Bildung des Haupt-Ions *m/e* 84 aus *N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7**) zu finden. Obwohl keiner der beiden Mechanismen (*Schemata* 2 und 3) voll befriedigen kann, stellen wir sie als Anregung zur Diskussion.

Die anderen intensiven Ionen im Spektrum von **7** (Fig. 2) sind aufgrund der Fragmentierung der *N,N'*-Diacetyl- α, ω -diaminoalkane zu erklären (vgl. [3]).

Synthetisch erhielt man die Diacetylverbindungen durch Acetylierung aus den verschieden markierten Lysinmethylestern (bezüglich deren Synthesen, vgl. [2]). Die Homologen des Lysinmethylesters wurden nach herkömmlichen Verfahren synthetisiert (vgl. exper. Teil).

Zu danken haben wir Fräulein cand. phil. *Gisela Bühler* und Herrn cand. phil. *R. Schneider* für die Synthese von $6 \cdot 2HCl$ bzw. $4a \cdot 2HCl$, Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für massenspektrometrische Messungen und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [2]. Die Massenspektren (MS.) der Verbindungen $2 \cdot 2HCl$, $4a \cdot 2HCl$ und **7g** (**7g** wurde unter gleichzeitigem indirektem Einlass von CH_3OD gemessen) wurden mit dem Gerät *CEC* Typ 21-110 B (70 eV, 8 kV, Direkteinlass, Heizwendel), die MS. aller übrigen Verbindungen mit dem Gerät *Varian* MAT 711 (70 eV, 8 kV, Direkteinlass) aufgenommen. Angaben in *m/e* (rel.%) ab *m/e* 30 (für Verbindungen **7** bis **7g** ab *m/e* 60) ($\geq 5\%$ ausser M^+). Die Hoचाуflö-

sung (HA.) der Pike im Spektrum von **7** wurde mit dem Gerät MAT 711 in Verbindung mit einem Computer ausgeführt.

1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acetylierung von Lysinmethylester*. 5 mg Lysinmethylester-dihydrochlorid (**1** · 2HCl) und 20 mg K₂CO₃ wurden in 1 ml Acetanhydrid 3 Tage bei 25° gerührt, das Acetanhydrid im RV. entfernt, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach Entfernung von CHCl₃ bei 0,001 Torr wurde *N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7**) in 95proz. Ausbeute erhalten, Smp. 105°. – NMR.: 7,0–6,2 (2*m*, 2 Amid-NH); 4,7–4,2 (*m*, H–C(2)); 3,7 (*s*, COOCH₃); 3,4–3,0 (*m*, 2H–C(6)); 2,0 und 1,9 (2*s*, 2NCOCH₃); 1,8–1,1 (*m*, 2H–C(3), 2H–C(4), 2H–C(5)). – MS.: Fig. 2. – HA.: 244 (C₁₁H₂₀N₂O₄), 212 (C₁₀H₁₆N₂O₃), 201 (C₉H₁₇N₂O₃), 185 (C₉H₁₇N₂O₂), 142 (C₇H₁₂N₂O₂), 126 (C₇H₁₂NO), 84 (C₅H₁₀N).

Zur Synthese der markierten Lysinmethylester-dihydrochloride vgl. [2]. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Diacetyl-derivate hergestellt: [2-¹⁵N]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7a**), [2-²H]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7b**), [3, 3-²H₂]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7c**), [4, 4-²H₂]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7d**), [5, 5-²H₂]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7e**), [6, 6-²H₂]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7f**); [*N,N'*-²H₂]-*N,N'*-Diacetyl-lysinmethylester (**7g**) wurde hergestellt durch 2maliges Lösen von 10 mg **7** in 1 ml CH₃OD und jeweiligem Entfernen des Lösungsmittels bei 0,001 Torr. Alle Präparate erwiesen sich im DC. als einheitlich und identisch mit **7**. Der Markierungsgrad aller Verbindungen war > 91% (vgl. [2]) ausser bei **7g**: 75%. Bezüglich der Massenspektren vgl. Tabelle.

2. *2,3-Diaminopropionsäuremethylester-dihydrochlorid (2 · 2HCl)*. 50 mg 2,3-Diaminopropionsäure-monohydrochlorid (*Fluka, puriss.*) wurden in 20 ml abs. Methanol gelöst, HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet, 16 Std. stehen gelassen und anschliessend das Methanol i. V. entfernt. – MS.: Diese Verbindung lieferte nur schlechte, nicht gut reproduzierbare Spektren, von denen eines angegeben sei: 118 (*M*⁺, 0), 59 (12), 57 (5), 46 (7), 43 (10), 42 (17), 41 (12), 40 (5), 35 (9), 33 (5), 31 (7), 30 (100).

3. *2,4-Diaminobuttersäuremethylester-dihydrochlorid (3 · 2HCl)*. 50 mg 2,4-Diaminobuttersäure-dihydrochlorid (*Fluka, puriss.*) wurden analog Versuch 2 zu **3** · 2HCl umgesetzt. – MS.: 132 (*M*⁺, 0), 115 (35), 100 (14), 99 (7), 89 (9), 88 (10), 87 (8), 83 (42), 74 (11), 73 (26), 72 (5), 71 (14), 70 (9), 69 (7), 57 (15), 56 (31), 55 (15), 45 (9), 44 (100), 43 (21), 42 (16), 41 (8), 40 (6), 38 (44), 36 (101), 35 (14), 33 (7), 32 (68), 31 (8), 30 (86).

4. *Ornithinmethylester-dihydrochlorid (4 · 2HCl)*. 50 mg Ornithin-monohydrochlorid (*Fluka, puriss.*) wurden analog Versuch 2 zu **4** · 2HCl umgesetzt. – MS.: 146 (*M*⁺, < 1), 101 (9), 89 (7), 88 (7), 87 (18), 74 (6), 71 (7), 70 (100), 69 (10), 68 (6), 58 (9), 57 (7), 56 (12), 44 (6), 43 (36), 42 (7), 41 (8), 38 (37), 36 (107), 35 (11), 32 (57), 31 (64), 30 (31).

5. *Lysinmethylester-dihydrochlorid (1 · 2HCl)*. 50 mg Lysin-dihydrochlorid (*Fluka, puriss.*) wurden analog Versuch 2 zu **1** · 2HCl umgesetzt. – MS.: 160 (*M*⁺, 1), 101 (8), 89 (9), 85 (7), 84 (100), 82 (6), 72 (23), 67 (8), 57 (5), 56 (28), 55 (7), 44 (8), 43 (13), 42 (8), 41 (9), 38 (19), 36 (62), 30 (41).

6. *2,7-Diaminoheptansäuremethylester-dihydrochlorid (5 · 2HCl)*. 1 g Phthalsäureanhydrid wurde zusammen mit 0,7 g 5-Aminopentanol 20 Min. auf 150° erhitzt, das Produkt in CHCl₃ gelöst, mit Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen und das CHCl₃ anschliessend i. V. entfernt: 1,2 g N-(5-Hydroxypentyl)-phthalimid. Davon wurde 1 g mit PBr₃ (im Überschuss) überschichtet, 6 Std. stehen gelassen, anschliessend langsam auf 80° erhitzt und 1 Std. bei dieser Temp. gelassen. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit 100 ml Eiswasser versetzt, das Produkt mit Äther extrahiert und säulenchromatographisch (Kieselgel; Äther) gereinigt: 0,65 g N-(5-Brompentyl)-phthalimid.

2 ml abs. Äthanol wurden mit 37 mg **5** versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung wurden 440 mg Acetamidomalonsäurediäthylester, dann langsam 600 mg N-(5-Brompentyl)-phthalimid, gelöst in 5 ml abs. Äthanol, zutropft. Das Gemisch wurde 18 Std. unter Rückfluss gerührt, danach das Äthanol abgedampft und der Rückstand schichtchromatographisch (Kieselgel; Äther/Pentan 4:1) gereinigt: 280 mg.

250 mg des entstandenen 2-Acetamido-2-äthoxycarbonyl-7-phthalimido-heptansäureäthylesters wurden in 10 ml konz. Salzsäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht und dann auf ca. 2 ml eingengt. Die nach dem Abkühlen auskristallisierte Phthalsäure wurde abfiltriert und das Filtrat mit CHCl₃ extrahiert. Die Wasserphase wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand (150 mg) in 2 ml abs. Äthanol gelöst. Dazu wurden unter Rühren 75 mg Pyridin in 1 ml Äthanol getropft, wobei

Tabelle. Massenspektren von N,N'-Diacetyl-lysinmethylestern 7–7g bei 70 eV (% rel. Int.)^{a)}

| Verbindung Nr. Markierung m/e | 7 | 7a [2- ¹⁵ N] | 7b [2- ³ H] | 7c [3,3- ² H ₂] | 7d [4,4- ² H ₂] | 7e [5,5- ² H ₂] | 7f [6,6- ² H ₂] | 7g [N(α)- ² H], [N(ε)- ² H] |
|-------------------------------------|-----|----------------------------|---------------------------|---|---|---|---|---|
| 246 | | | | 7 | 5 | 11 | 9 | 5 |
| 245 | | 6 | 7 | | | | | |
| 244 | 3 | | | | | | | |
| 214 | | | | 21 | 12 | 20 | 12 | 7 |
| 213 | | 16 | 12 | | | | | 11 |
| 212 | 14 | | | | | | | |
| 203 | | | | 18 | 9 | 15 | 11 | 12 |
| 202 | | 12 | 10 | | | | | |
| 201 | 10 | | | | | | | |
| 187 | | | | 16 | 10 | 18 | 16 | 16 |
| 186 | | 15 | 14 | | 7 | 6 | 7 | 5 |
| 185 | 10 | | 7 | | | | | |
| 148 | 8 | | | | | | | |
| 149 | 6 | | | | | | | |
| 144 | | | 6 | 22 | 27 | 23 | 21 | 7 |
| 143 | | 15 | 26 | 31 | 11 | 19 | 18 | 27 |
| 142 | 30 | 24 | 10 | 9 | | 6 | | 26 |
| 141 | 12 | | | | | | 6 | |
| 140 | | | | | 7 | | 7 | |
| 132 | | 9 | 9 | 9 | 8 | 7 | 6 | 10 |
| 131 | 8 | 6 | 5 | 10 | 5 | 8 | 5 | 5 |
| 130 | 6 | | | | 7 | | 9 | |
| 129 | 5 | 6 | 8 | 12 | 17 | 16 | 20 | |
| 128 | 5 | 9 | 14 | 67 | 80 | 100 | 100 | 20 |
| 127 | 15 | 18 | 95 | 85 | 17 | 16 | 22 | 80 |
| 126 | 100 | 100 | 9 | 20 | 8 | | 9 | 70 |
| 125 | 12 | 5 | | | 6 | | | |
| 123 | 7 | | | | | | | |
| 117 | | | | 5 | | | | |
| 116 | | | | 40 | 18 | 26 | 17 | 20 |
| 115 | | 15 | 15 | 5 | 6 | 7 | 6 | 28 |
| 114 | 27 | 16 | 17 | 12 | 8 | 8 | 18 | 6 |
| 113 | 7 | 8 | 8 | 6 | 5 | | 5 | 12 |
| 112 | 14 | 7 | 6 | | 7 | 7 | 8 | 5 |
| 111 | 12 | | | | 6 | | | |
| 110 | 7 | | | | | | | |
| 109 | 10 | | | | 6 | | | |

Tabelle (Fortsetzung)

| Verbin- dung Nr. | 7 | 7a | 7b | 7c | 7d | 7e | 7f | 7g |
|-------------------------------|-----|----------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Markie- rung <i>m/e</i> | | [2- ¹⁵ N] | [2- ² H] | [3,3- ² H ₂] | [4,4- ² H ₂] | [5,5- ² H ₂] | [6,6- ² H ₂] | [N(α)- ² H], [N(ε)- ² H] |
| 103 | | | | | 7 | 6 | 7 | 5 |
| 102 | | | 7 | 9 | 13 | 10 | 14 | 11 |
| 101 | 6 | 8 | 6 | 15 | 8 | 7 | 7 | 11 |
| 100 | 10 | 18 | 17 | 10 | 8 | 6 | 6 | 14 |
| 99 | 16 | | 7 | 17 | 10 | 12 | 12 | 7 |
| 98 | 6 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| 97 | 15 | | 5 | | 7 | 5 | | |
| 96 | 7 | | | | | | | |
| 95 | 13 | | 5 | | 6 | | | |
| 90 | | | | | | | | 5 |
| 89 | | 9 | 9 | 11 | 6 | 8 | 8 | 20 |
| 88 | 10 | | | 26 | 13 | 14 | 12 | 16 |
| 87 | 6 | 13 | 15 | 17 | 17 | 11 | 14 | 13 |
| 86 | 13 | 14 | 17 | 90 | 100 | 92 | 100 | 27 |
| 85 | 19 | 27 | 100 | 100 | 47 | 23 | 47 | 100 |
| 84 | 100 | 90 | 13 | 40 | 20 | 12 | 15 | 79 |
| 83 | 18 | 12 | 13 | 9 | 9 | 10 | 7 | 12 |
| 82 | 15 | 5 | 6 | | 7 | | | 7 |
| 81 | 14 | | | | 6 | | | |
| 79 | 5 | | | | | | | |
| 75 | | | | | | | 6 | |
| 74 | | | | 16 | 11 | 10 | 19 | 13 |
| 73 | 13 | 14 | 13 | 15 | 13 | 10 | 8 | 26 |
| 72 | 24 | 22 | 21 | 45 | 25 | 24 | 13 | 8 |
| 71 | 16 | 10 | 12 | 7 | 12 | 8 | 7 | 13 |
| 70 | 15 | | 7 | | 10 | 5 | 9 | 7 |
| 69 | 18 | 6 | 10 | 5 | 17 | 8 | 14 | |
| 68 | 5 | | 5 | 5 | 6 | 6 | | |
| 67 | 11 | 5 | 6 | | 8 | | 6 | |
| 66 | | | | | 6 | | | |
| 64 | 7 | | | | | | | |
| 61 | 10 | | | 5 | 7 | | | 11 |
| 60 | 28 | 8 | 14 | 11 | 20 | 10 | 34 | 6 |

^{a)} Angaben ab *m/e* 60 (nur Pike mit $\geq 5\%$ rel.Int., ausser *M*⁺)

90 mg kristallines 1,7-Diaminoheptansäure-monohydrochlorid ausfiel. Davon wurden 50 mg analog Versuch 2 zu Verbindung **5** · 2HCl umgesetzt. – NMR.: 4,2–3,9 (*t*, $J \approx 8$, H–C(2)); 3,8 (*s*, COOCH₃); 3,1–2,7 (*t*, $J \approx 8$, 2H–C(7)); 2,2–1,2 (*m*, 2H–C(3), 2H–C(4), 2H–C(5), 2H–C(6)). – MS.: 174 (M^+ , 2), 130 (9), 115 (10), 99 (8), 98 (100), 88 (9), 86 (39), 84 (5), 81 (17), 79 (8), 70 (5), 69 (8), 57 (7), 56 (31), 55 (10), 44 (9), 43 (10), 42 (6), 41 (8), 38 (32), 36 (93), 35 (10), 32 (36), 31 (24), 30 (50).

7. 2,8-Diaminooctansäuremethylester-dihydrochlorid (**6** · 2HCl). 1 g 8-Benzamido-2-bromooctansäure (hergestellt durch Bromierung (Br₂/P(rot)) von 8-Benzamido-octansäure [6], die ihrerseits aus 8-Aminooctansäure durch Benzylierung bereitet wurde [6]), wurde mit 5 ml wässrigem Ammoniak ($d_4^{20} = 0,9$) versetzt und 2 Tage bei 25° stehen gelassen. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Der Rückstand, 2-Amino-8-benzamido-octansäure, wurde in 20 ml konz. Salzsäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht und dann auf ca. 2 ml eingengt. Die nach dem Abkühlen auskristallisierte Benzoesäure wurde abfiltriert und das Filtrat mit CHCl₃ extrahiert. Die Wasserphase wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 2 ml abs. Äthanol gelöst, filtriert und durch Zugabe von Äther das 2,8-Diaminooctansäure-dihydrochlorid ausgefällt. 50 mg davon wurden in 20 ml abs. Methanol gelöst und analog Versuch 2 zu Verbindung **6** · 2HCl umgesetzt. – NMR.: 4,2–3,9 (*t*, $J \approx 8$, H–C(2)); 3,8 (*s*, COOCH₃); 3,1–2,7 (*t*, $J \approx 8$, 2H–C(8)); 2,2–1,2 (*m*, 2H–C(3), 2H–C(4), 2H–C(5), 2H–C(6), 2H–C(7)). – MS.: 188 (M^+ , 3), 144 (7), 129 (23), 113 (11), 112 (100), 102 (7), 100 (28), 95 (13), 88 (9), 87 (5), 83 (5), 72 (7), 70 (5), 69 (10), 67 (6), 57 (6), 56 (38), 55 (9), 44 (13), 43 (13), 42 (6), 41 (12), 38 (15), 36 (49), 32 (36), 30 (55).

8. [2-¹⁵N]-Ornithinmethylester-dihydrochlorid (**4a** · 2HCl). 2,5 g 5-Benzamido-2-brom-pentansäure (hergestellt durch Bromierung (Br₂/P(rot)) von 5-Benzamidopentansäure [6], die ihrerseits aus 5-Aminopentansäure durch Benzylierung bereitet wurde [6]), wurden 3 Std. unter Rückfluss mit 50 ml abs. Äthanol und 1,5 ml konz. Schwefelsäure gekocht. Dann wurde die Hauptmenge des überschüssigen Alkohols im RV. entfernt, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, CHCl₃ entfernt und der Rückstand getrocknet: 1,9 g 5-Benzamido-2-brompentansäureäthylester.

100 mg des 5-Benzamido-2-brompentansäureäthylesters und 64 mg [¹⁵N]-Kalium-phthalimid (Prochem/BOC Ltd.; mind. 99% ¹⁵N) wurden in 2 ml DMF gelöst, auf 90° erhitzt und 1 Std. bei dieser Temp. gelassen. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit 10 ml Wasser verdünnt, mit CHCl₃ extrahiert, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und CHCl₃ entfernt: 95 mg (vgl. [2]).

90 mg dieses [2-¹⁵N]-5-Benzamido-2-phthalimido-pentansäureäthylesters wurden in 10 ml konz. Salzsäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht und dann auf ca. 2 ml eingengt. Die nach dem Abkühlen auskristallisierte Benzoe- und Phthalsäure wurden abfiltriert und das Filtrat mit CHCl₃ extrahiert. Die Wasserphase wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 2 ml abs. Äthanol gelöst, filtriert und durch Zugabe von Äther 35 mg [2-¹⁵N]-Ornithin-dihydrochlorid ausgefällt, welche in 15 ml abs. Methanol gelöst und analog Versuch 2 zu **4a** · 2HCl umgesetzt wurden. **4a** · 2HCl erwies sich im DC. als identisch mit dem unmarkierten **4** · 2HCl. – MS.: 147 (M^+ , 1), 90 (10), 89 (10), 88 (19), 87 (5), 85 (6), 75 (11), 72 (6), 71 (80), 70 (80), 69 (8), 68 (5), 59 (18), 58 (15), 57 (25), 56 (7), 55 (5), 53 (5), 52 (5), 50 (14), 45 (13), 44 (32), 43 (71), 42 (16), 41 (23), 39 (10), 38 (27), 37 (9), 36 (74), 35 (20), 33 (10), 32 (10), 31 (35), 30 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, R. W. Gray & M. Hesse, *Helv.* 60, 112 (1977).
 [2] F. Roessler & M. Hesse, *Org. Mass Spectr.* 12 (1977), im Druck.
 [3] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 633 (1971).
 [4] a) H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* 86, 256 (1974); *Intern. Ed.* 13, 252 (1974) und darin zitierte Arbeiten; b) H. Budzikiewicz & R. Pesch, *Org. Mass Spectr.* 9, 861 (1974); c) M. A. Winnik, *ibid.* 9, 920 (1974); d) H. Schwarz, *ibid.* 10, 384 (1975); e) F. Mayerl & M. Hesse, *Helv.* 59, 127 (1976).
 [5] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 59, 1553 (1976).
 [6] *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, 76 (1969).